

Glejaki mózgu III i IV stopnia złośliwości wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) stanowią rzadką grupę (0,5–1%) wszystkich nowotworów, dla której w przypadku nawrotu choroby nie ustalono standardowego leczenia. W artykule dokonano przeglądu dostępnych badań klinicznych oceniających efekty chemioimmunoterapii, skojarzenia bewacizumabu z irinotekaniem w nawrotowych glejakach mózgu III i IV stopnia wg WHO. Glejaki mózgu to nowotwory bogato unaczynione, charakteryzujące się nadekspresją czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). Progresja nowotworu jest uzależniona od angiogenezy, a terapia anty-VEGF okazała się efektywna w wielu chorobach onkologicznych. Bewacizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, którego działanie polega na łączeniu się z VEGF i hamowaniu jego aktywności. Skojarzenie bewacizumabu z irinotekaniem (cytostatykiem działającym poprzez zahamowanie topoizomerazy I, z dobrą penetracją do ośrodkowego układu nerwowego) powoduje poprawę 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby w zakresie 29–55%.

Wniosek: Bewacizumab w połączeniu z irinotekaniem może stanowić aktywną opcję terapeutyczną w nawrotowych glejakach mózgu III i IV stopnia złośliwości wg WHO.

Słowa kluczowe: bewacizumab, irinotekan, glejaki III i IV stopnia.

Bewacizumab plus irinotekan w leczeniu nawrotowych glejaków mózgu

Bevacizumab plus irinotecan in treatment of recurrent brain gliomas

Rafał Stec, Lubomir Bodnar, Marta Smoter, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Wstęp

Glejaki mózgu III i IV stopnia złośliwości wg klasyfikacji WHO stanowią rzadką grupę wśród wszystkich nowotworów – 0,5–1% [1]. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2006 r. w Polsce rozpoznano u mężczyzn 1445 oraz u kobiet 1405 nowych przypadków pierwotnych nowotworów mózgu (2,3% u obojga płci wśród wszystkich zachorowań na nowotwory) [2]. W 2006 r. pierwotne nowotwory mózgu były przyczyną 1372 zgonów u mężczyzn oraz 1384 zgonów u kobiet (2,65% u mężczyzn i 3,47% u kobiet wśród wszystkich zgonów na nowotwory) [2].

Mediana czasu przeżycia w glejakach IV stopnia złośliwości wg WHO (*glioblastoma multiforme* – GBM – glejak wielopostaciowy) po standardowej terapii – leczeniu chirurgicznym oraz chemioradioterapii – wynosi ok. 15 miesięcy [3]. Mediana czasu przeżycia chorych na glejaki III stopnia złośliwości wg WHO (najczęściej: *astrocytoma anaplasticum* – AA, *oligodendroglioma anaplasticum* – AO, *oligoastrocytoma anaplasticum* – AOA) jest dłuższa i wynosi ok. 24 miesięcy [4].

W przypadku nawrotu choroby obecnie nie ma żadnego standardowego postępowania. Większość chorych jest leczonych w ramach badań klinicznych, z czasem przeżycia całkowitego 25–30 tygodni w przypadku GBM oraz do 36 tygodni w przypadku glejaków III stopnia złośliwości [5, 6].

Komórki glejaków mózgu charakteryzuje nadekspresja w porównaniu z prawidłową tkanką mózgową naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) [7], który jest odpowiedzialny za „promocję” angiogenezy nowotworowej [8–10]. Zahamowanie aktywności VEGF mogłoby zastopować lub zmniejszyć angiogenezę nowotworową oraz zwiększyć efekt leczenia cytotoksycznego [8, 10].

Bewacizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne, którego działanie polega na połączeniu z VEGF i zahamowaniu jego aktywności. Wykazuje synergistyczne działanie z lekami cytotoksycznymi, m.in. irinotekaniem w leczeniu raka jelita grubego [11].

Irinotekan należy do grupy cytostatyków fazowo specyficznych działających poprzez zahamowanie topoizomerazy I (wykazuje największą aktywność w fazie „S” cyklu komórkowego) [12]. Lek ten charakteryzuje się bardzo dobrą penetracją do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz umiarkowaną skutecznością w przypadku leczenia nawrotowych, pierwotnych nowotworów mózgu [13, 14].

Przedmiotem pracy jest przegląd badań retrospektywnych oraz badań fazy II dotyczących zastosowania chemioimmunoterapii opartej na bewacizumabie oraz irinotekanie w leczeniu nawrotowych glejaków mózgu III i IV stopnia złośliwości oraz próba przełożenia wyników na możliwości leczenia w Polsce.

Malignant gliomas including WHO grade III and grade IV tumours are a rare neoplasm (0.5% to 1% of all cancers). No standard therapy is available in the case of disease recurrence. In this review we assess the available literature evaluating the effect of chemioimmunotherapy based on bevacizumab and irinotecan in patients with recurrent WHO grade III and IV gliomas. Malignant gliomas are highly vascular and often express abundant amounts of vascular endothelial growth factor (VEGF). Neoplastic progression is dependent on angiogenesis, and anti-VEGF therapy has been successful in multiple disease states. Bevacizumab is a humanized monoclonal antibody that binds to and inhibits the activity of VEGF. Bevacizumab combined with irinotecan, an inhibitor of topoisomerase I, with good penetration to the CNS, appears to improve 6-month progression-free survival by 29% to 55%.

Conclusion: Bevacizumab in combination with irinotecan could be an active regimen for patients with recurrent WHO grade III and grade IV gliomas.

Key words: bevacizumab, irinotecan, gliomas grade III and IV.

Omówienie

Analizy retrospektywne

W analizie retrospektywnej opublikowanej przez Nghiemphu i wsp. [15] 123 chorych z nawrotowym GBM podzielono na dwie grupy:

- grupę badaną – 44 chorych leczonych bevacizumabem w połączeniu z chemioterapią (irinotekaniem 31 chorych, karboplatiną 8 chorych, lomustyną 3 chorych oraz etopozydem 2 chorych); po progresji 27 chorych kontynuowało terapię bevacizumabem w połączeniu z innym cytostatykiem,
- grupę kontrolną – 79 chorych leczonych wyłącznie chemioterapią zawierającą irinotekan (2 chorych), lomustynę (25 chorych), karboplatinę (8 chorych), karmustynę (1 chory) lub leki w ramach badań klinicznych (43 chorych).

Interpretując wyniki w zakresie skuteczności na podstawie analizy jednozmiennikowej, stwierdzono, że dodanie bevacizumabu do leczenia cytotoksycznego w porównaniu z grupą kontrolną bez bevacizumabu powoduje:

- wydłużenie mediany czasu do progresji choroby (4,25 vs 1,82 miesiąca, $p = 0,01$),
- wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego (9,01 vs 6,11 miesiąca, $p = 0,04$).

W analizie wielozmiennikowej wykazano wpływ bevacizumabu jedynie na czas do progresji choroby (HR = 0,624), bez wpływu na czas przeżycia całkowitego (HR = 1,51).

Analiza podgrup wykazała, że terapia bevacizumabem jest korzystniejsza dla chorych w wieku ≥ 55 lat w porównaniu z < 55 lat [poprawa w zakresie PFS ($p = 0,02$) i OS ($p = 0,03$)] oraz dla chorych w stanie ogólnym wg Karnofsky'ego $\leq 80\%$ (poprawa tylko PFS).

W 2009 r. Poulsen i wsp. [16] opublikowali wyniki kolejnej analizy retrospektywnej 52 chorych z nawrotem nowotworów pierwotnych mózgu o wysokim stopniu złośliwości. Wszyscy chorzy zostali pierwotnie poddani leczeniu standardowemu wg międzynarodowych zaleceń, obejmującemu chirurgię z radioterapią oraz z chemioterapią lub bez niej w zależności od rozpoznania histopatologicznego.

Schemat leczenia obejmował podawanie bevacizumabu w dawce 10 mg/kg m.c. oraz irinotekanu w dawce 125 lub 340 mg/m² w zależności od stosowania przez chorych leków przeciwpadaczkowych, które indukują enzymy związane z metabolizmem irinotekanu w cytochromie CYP3A (tab. 1) (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital).

Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą rezonansu magnetycznego na podstawie kryteriów Macdonalda [17].

Częstość występowania obiektywnych odpowiedzi na leczenie w całej populacji wyniosła 25%, mediana czasu do progresji choroby wyniosła 22 tygodnie, a mediana czasu przeżycia całkowitego 30 tygodni. Na uwagę zasługuje fakt 3-krotnego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w grupie

Tabela 1. Kryteria oceny odpowiedzi (wg Macdonalda)

Table 1. Response to therapy (Macdonald criteria)

Rodzaj odpowiedzi:
CR (<i>complete response</i>) – brak zmian w badaniach obrazowych
PR (<i>partial response</i>) – zmniejszenie się zmian $> 50\%$
PD (<i>progression disease</i>) – powiększenie się zmian $> 25\%$
SD (<i>stable disease</i>) – jeśli kryteria CR lub PR, lub PD nie zostaną spełnione
Kryteria odpowiedzi CR lub PR zostaną spełnione, jeśli stan neurologiczny będzie stabilny lub poprawi się oraz stosowanie steroidów będzie w takiej samej lub mniejszej dawce.

CR – *complete response* – odpowiedź całkowita

PR – *partial response* – odpowiedź częściowa

PD – *progression disease* – progresja choroby

SD – *stable disease* – stabilizacja choroby

chorych z glejakami IV stopnia złośliwości, którzy uzyskali całkowitą (*complete response* – CR) lub częściową (*partial response* – PR) odpowiedź na leczenie, w porównaniu z grupą chorych, którzy uzyskali jedynie SD lub PD (69 tygodni vs 22 tygodnie; $p < 0,0001$). Takiej zależności w grupie chorych z glejakami III stopnia złośliwości nie zaobserwowano ($p = 0,409$).

Badania prospektywne II fazy

Skuteczność połączenia bewacizumabu z irinotekaniem w leczeniu nawrotowych glejaków III stopnia złośliwości potwierdzono badaniem fazy II opublikowanym przez Desjardins i wsp. [18].

Chorych podzielono na dwie kohorty:

- I kohorta otrzymała bewacizumab w dawce 10 mg/kg m.c. oraz irinotekan w dawce 125 mg/m² lub 340 mg/m² w cyklach 28-dniowych (9 chorych),
- II kohorta otrzymała bewacizumab w dawce 15 mg/kg m.c. w rytmie co 21 dni oraz irinotekan w dawce 125 lub 340 mg/m² w cyklach 42-dniowych (24 chorych).

Częstość obiektywnych odpowiedzi na leczenie (oceniają na podstawie kryteriów Macdonalda) wyniosła w całej grupie 61% (3 chorych uzyskało odpowiedź całkowitą; 17 chorych uzyskało odpowiedź częściową). Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 30 tygodni, natomiast mediana czasu przeżycia całkowitego dla całej populacji chorych 65 tygodni. Podobnie jak w przypadku analizy retrospektywnej choroby, którzy uzyskali PR lub CR na leczenie, charakteryzowali się znacznie dłuższą medianą zarówno czasu do progresji choroby, jak i medianą czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z grupą chorych ze stabilizacją lub progresją choroby w trakcie leczenia, ale bez uzyskania znamienności statystycznej (odpowiednio 50 vs 18 tygodni, $p = 0,09$; 80 vs 31 tygodni, $p = 0,1$).

W 2009 r. Kreisl i wsp. [19] opublikowali wyniki kolejnego badania klinicznego fazy II oceniającego skuteczność zastosowania bewacizumabu i irinotekanu w leczeniu nawrotowych glejaków mózgu.

Chorzy w pierwszym etapie leczenia otrzymywali jedynie immunoterapię (bewacizumab), natomiast w przypadku wystąpienia progresji choroby dołączano do bewacizumabu irinotekan.

Odpowiedź na leczenie oceniano zarówno wg kryteriów Macdonalda, jak również wg historycznych i subiektywnych kryteriów Levina (ocena odpowiedzi na podstawie efektu masy i obrzęku mózgu) [20].

Częstość obiektywnych odpowiedzi na leczenie wg kryteriów Macdonalda wyniosła 35% (u 1 chorego uzyskano CR, a u 16 chorych PR), a wg kryteriów Levina 71% (u 34 chorych uzyskano PR). Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 16 tygodni, natomiast mediana czasu przeżycia całkowitego 31 tygodni.

Grupa chorych, u których stwierdzono odpowiedź częściową wg kryteriów Macdonalda, w porównaniu z grupą chorych ze stabilizacją choroby stwierdzono wydłużenie czasu do progresji choroby, ale bez uzyskania znamienności statystycznej ($p = 0,07$). Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów Levina, w porównaniu z chorymi ze stabilizacją choroby po tym samym czasie od

Tabela 2. Charakterystyka chorych

Table 2. Patient characteristics

Cecha	Bewacizumab (n = 85)	Bewacizumab + irinotekan (n = 82)
Płeć [%]		
M	68,2	69,5
K	31,8	30,5
wiek (lata)		
mediana	54	57
zakres	23–78	23–79
skala Karnofsky'ego (stan ogólny) [%]		
90–100	44,7	37,8
70–80	55,3	62,2
nawrót choroby [%]		
1	81,2	80,5
2	18,8	19,5
histologia (%)		
glejak	91,8	92,7
inne	8,2	7,3
zastosowane procedury chirurgiczne [%]		
całkowita resekcja	42,4	37,8
częściowa resekcja	49,4	53,7
biopsja	8,2	8,5
stosowane leki [%]		
leki przeciwpadaczkowe	21,2	36,6
indukujące enzymy		
kortykosteroidy	50,6	52,4
antykoagulanty	10,6	12,2
czas od radioterapii (mediana) (tygodnie)	27	28,7
czas od chirurgii (mediana) (tygodnie)	32,2	34,4

Tabela 3. Skuteczność leczenia w grupie chorych leczonych bewacizumabem w porównaniu z grupą leczoną bewacizumabem plus irinotekaniem

Table 3. Efficacy of bevacizumab-treated patients vs bevacizumab plus irinotecan-treated patients

Wyniki	Bewacizumab	Bewacizumab + irinotekan
PFS mediana (miesiące)	4,2	5,6
OS mediana (miesiące)	9,2	8,7
6-miesięczny PFS [%]	42,6	50,3
pierwszy nawrót [%]	46,4	49
drugi nawrót [%]	27,5	57,1
OR [%]	28,2	37,8
CR [%]	1,2	2,4
PR [%]	27,1	35,4

PFS – progression-free survival – czas wolny od nawrotu choroby

OS – overall survival – czas przeżycia całkowitego

OR – overall response – CR + PR – odpowiedź obiektywna

CR – complete response – odpowiedź całkowita

PR – partial response – odpowiedź częściowa

Tabela 4. Działania niepożądane
Table 4. Adverse event

Objaw niepożądany [%]	Bewacizumab (n = 84)		Bewacizumab + irinotekan (n = 79)	
	Wszystkie stopnie	3. i 4. stopień	Wszystkie stopnie	3. i 4. stopień
leukopenia	NA	0	NA	6,3
neutropenia	NA	1,2	NA	8,9
afazja	NA	3,6	NA	7,6
zapalenie płuc	NA	1,2	NA	5,1
nadciśnienie tętnicze	35,7	8,3	26,6	1,3
biegunka	NA	1,2	NA	5,1
krwawienia	27,4	0	40,5	2,5
krwawienie wewnątrzczaszkowe	2,4	0	3,8	1,3
zakrzepica żylna	3,6	3,6	10,1	8,9
zakrzepica tętnicza	4,8	2,4	6,3	2,5
białkomocz	4,8	0	2,5	1,3
perforacja przewodu pokarmowego	0	0	2,5	2,5
drgawki	NA	6,0	NA	13,9
osłabienie	45,2	3,6	75,9	8,9
zgon z powodu działań niepożądanych		2 (2,4%)		1 (1,3%)
przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych		4 (4,8%)		14 (17,7%)
liczba poważnych działań niepożądanych (suma)		22 (22,6%)		34 (43%)

pierwszego wlewu z bewacizumabu charakteryzowali się natomiast znamienym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby ($p = 0,03$).

Ciężkie objawy niepożądane związane z immunoterapią bewacizumabem dotyczyły 6 chorych (12,5%), u których zakończono leczenie (u 5 chorych z powodu incydentów zatorowych, u 1 chorego z powodu perforacji jelita).

Aktywność schematu bewacizumabu z irinotekaniem w nawrotowych glejakach mózgu została potwierdzona przez Vredenburgha i wsp. [21].

Trzydziestu dwóch chorych z nawrotowymi glejakami mózgu III stopnia i IV stopnia złośliwości po wcześniejszym leczeniu opartym na chirurgii, radioterapii i chemioterapii zakwalifikowano do leczenia systemowego chemioimmunoterapią: bewacizumab plus irinotekan.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 63% (u 20 z 32 chorych: 14 z 23 chorych na glejaka IV stopnia złośliwości oraz u 6 z 9 chorych na glejaka III stopnia złośliwości). Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 23 tygodnie (20 tygodni u chorych na glejaka IV stopnia złośliwości oraz 30 tygodni u chorych na glejaka III stopnia złośliwości). Sześć miesięcy wolnych od progresji choroby uzyskano u 38%, a 6 miesięcy przeżycia całkowitego u 72% chorych.

Poważne działania niepożądane (zatorowość płucna, głęboka zakrzepica żylna, udar niedokrwienny) związane bezpośrednio z leczeniem stwierdzono u 4 chorych.

Aktywność zastosowania bewacizumabu w nawrotowych glejakach mózgu potwierdzono również w badaniu

fazy II z losowym doбором chorych [22], w którym porównano leczenie chemioimmunoterapią w jednej grupie chorych z wyłączeniem immunoterapią w drugiej grupie. Ze względu na liczbę chorych zakwalifikowanych do tego badania, jak również dobór losowy chorych, badanie to jest obecnie najbardziej wiarygodnym źródłem wiedzy dotyczącej roli bewacizumabu i irinotekanu u chorych na nawrotowe glejaki mózgu.

Podstawowe kryteria włączenia do badania klinicznego obejmowały:

- histologicznie potwierdzonego glejaka,
- obecność pierwszej lub drugiej wznowy choroby potwierdzonej w badaniu rezonansem magnetycznym,
- przebyte standardowe leczenie oparte na radioterapii i chemioterapii temozolomidem.

Stu sześćdziesięciu siedmiu chorych w wyniku randomizacji zostało podzielonych na dwie grupy:

- I ($n = 85$) otrzymująca monoterapię bewacizumabem w dawce 10 mg/kg m.c. podawanego w cotygodniowych wlewach dożylnych,
- II ($n = 82$), która otrzymała terapię skojarzoną bewacizumabem w dawce 10 mg/kg m.c. w cotygodniowych wlewach dożylnych i irinotekaniem w dawce 125 mg/m² p.c. lub 340 mg/m² p.c. (w zależności od stosowania leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy związane z metabolizmem irinotekanu), w cyklach 6-tygodniowych.

Charakterystykę chorych zakwalifikowanych do badania przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 5. Bewacizumab w leczeniu nawrotowych glejaków złośliwych
Table 5. *Bevacizumab in treatment of recurrent brain gliomas*

Badanie	Rodzaj badania	Rodzaj leczenia	Liczebność populacji	Wyniki	Wartość p
Nghiempfu i wsp. [15] 2009	analiza retrospektywna	bewacizumab plus chemioterapia vs chemioterapia	123	PFS – 4,25 vs 1,82 miesiąca, $p = 0,01$ OS – 9,01 vs 6,11 miesiąca	0,01 0,04
Poulsen i wsp. [16] 2009	analiza retrospektywna	bewacizumab plus irinotekan	52	OR – 25% PFS – 22 tygodnie OS – 30 tygodni OS u chorych z glejakami IV° złośliwości, którzy uzyskali CR lub PR w porównaniu z chorymi, którzy uzyskali jedynie SD lub PD – 69 vs 22 tygodnie	< 0,0001
Desjardins i wsp. [18] 2008	badanie II fazy	bewacizumab plus irinotekan	33	OR – 61% PFS – 30 tygodni OS – 65 tygodni	–
Kreisl i wsp. [19] 2009	badanie II fazy	bewacizumab plus irinotekan	48	OR (Macdonald) – 35% OR (Levin) – 71% PFS – 16 tygodnie OS – 31 tygodni	–
Vredenburgh i wsp. [21] 2007	badanie II fazy	bewacizumab plus irinotekan	32	OR – 63% PFS – 23 tygodni 6-miesięczny PFS – 38% 6-miesięczny OS – 72%	–
Friedman i wsp. [22] 2009	badanie II fazy z randomizacją	bewacizumab plus irinotekan vs bewacizumab	167	OR – 37,8% vs 28,2% PFS – 5,6 miesiąca vs 4,2 miesiąca OS – 8,7 miesiąca vs 9,2 miesiąca	–

PFS – progression-free survival – czas do nawrotu choroby

OS – overall survival – przeżycia całkowite

OR – overall response – odpowiedzi całkowite

W grupie chorych leczonych terapią skojarzoną w porównaniu z monoterapią bewacizumabem wykazano wydłużenie mediany czasu do progresji choroby (5,6 miesiąca vs 4,2 miesiąca) (95% CI: 4,4–6,2 miesiąca vs 95% CI: 2,9–5,8 miesiąca) oraz większą częstość występowania obiektywnych odpowiedzi (37,8 vs 28,2%) bez wydłużenia czasu przeżycia całkowitego (8,7 vs 9,2 miesiąca) (95% CI: 7,8–10,9 miesiąca vs 95% CI: 8,2–10,7 miesiąca; tab. 3.).

Analizując działania niepożądane, w grupie chorych leczonych bewacizumabem w porównaniu z grupą chorych poddanych leczeniu skojarzonemu stwierdzono mniejszą częstość występowania poważnych działań niepożądanych (26,2 vs 43%). Z powodu działań niepożądanych terapię przerwano u 4 chorych leczonych bewacizumabem oraz u 14 chorych leczonych bewacizumabem z połączeniem z irinotekaniem. Pełne zestawienie toksyczności podano w tabeli 4., natomiast zestawienie wszystkich badań w tabeli 5.

Na podstawie przedstawionych analiz retrospektywnych (służą do sformułowania hipotez zerowych i alternatywnych, które są weryfikowane w badaniach prospektywnych) oraz badań klinicznych fazy II bewacizumab w połączeniu z irinotekaniem stanowią aktywne leczenie skojarzone w nawrotowych glejakach mózgu III i IV stopnia złośliwości wg WHO. Stanowią również ciekawą opcję terapeutyczną dla wybranych chorych w przypadku nawro-

tu choroby po wcześniejszym leczeniu standardowym opartym na leczeniu chirurgicznym, radioterapii oraz w zależności od rozpoznania histopatologicznego chemioterapii.

W celu ostatecznego umiejscowienia terapii opartej na bewacizumabie w leczeniu nawrotowych glejaków mózgu konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań klinicznych (III fazy) z losowym doбором chorych.

Piśmiennictwo

- Nieder C, Andratschke N, Wiedenmann N, Busch R, Grosu AL, Molls M. Radiotherapy for high-grade gliomas: does altered fractionation improve the outcome? *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 401-7.
- Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie 2008. Rozdział 8 i 9.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-96.
- Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011-8.
- Carson KA, Grossman SA, Fisher JD, Shaw EG. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2601-6.

6. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, Levin VA, Yung WK. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2572-8.
7. Salmaggi A, Eoli M, Frigerio S, Silvani A, Gelati M, Corsini E, Broggi G, Boiardi A. Intracavitary VEGF, bFGF, IL-8, IL-12 levels in primary and recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* 2003; 62: 297-303.
8. Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumors. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 610-22.
9. Jain RK, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 24-40.
10. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58-62.
11. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
12. Omyła-Staszewska J, Deptała A. Inhibitory topoizomerazy I – unikalna grupa leków przeciwnowotworowych. *Współcz Onkol* 2003; 7: 45-53.
13. van den Bent MJ, Hegi ME, Stupp R. Recent developments in the use of chemotherapy in brain tumors. *Eur J Cancer* 2006; 42: 582-8.
14. Prados MD, Lamborn K, Yung WK, et al.; North American Brain Tumor Consortium. A phase 2 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: A North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol* 2006; 8: 189-93.
15. Nghiemphu PL, Liu W, Lee Y, et al. Bevacizumab and chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology* 2009; 72: 1217-22.
16. Poulsen HS, Grunnet K, Sorensen M, Olsen P, Hasselbalch B, Nelausen K, Kosteljanetz M, Lassen U. Bevacizumab plus irinotecan in the treatment patients with progressive recurrent malignant brain tumors. *Acta Oncol* 2009; 48: 52-8.
17. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1277-80.
18. Desjardins A, Reardon DA, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7068-73.
19. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 740-5.
20. Levin VA, Crafts DC, Norman DM, Hoffer PB, Spire JP, Wilson CB. Criteria for evaluating patients undergoing chemotherapy for malignant brain tumors. *J Neurosurg* 1977; 47: 329-35.
21. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1253-1259.
22. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4733-40.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Rafał Stec**
Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
tel./faks +48 22 681 84 37
e-mail: drrafals@wp.pl